ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1975

THESE

N° 152

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

MAÎTRE Frédéric René Paul

17 Août 1947 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 1975

THYMOMES ET SYNDROMES PARANEOPLASIQUES ENDOCRINIENS

Président : M. J. ROUJEAU Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548102_0008

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1975 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

MAÎTRE Frédéric René Paul

17 Août 1947 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 1975

THYMOMES ET SYNDROMES PARANEOPLASIQUES ENDOCRINIENS

Président : M. J. ROUJEAU Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme,

A mes enfants,

A mes parents,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

A mon Maître, le Docteur Jean ROUJEAU

Professeur à la Faculté de Médecine

Biologiste des Hôpitaux

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, et m'a guidé de ses précieux conseils tout au long de sa réalisation,

Qui m'a accueilli dans son laboratoire pour m'enseigner l'anatomie pathologique,

Qu'il trouve ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.P.LECLERC

Sa collaboration m'a été indispensable
pour réaliser ce travail.
Je le remercie vivement.

Aux Médecins du Service d'Anatomie Pathologique
de l'Hôpital Lariboisière

I N T R O D U C T I O N

La structure et la fonction du thymus sont demeurées longtemps mystérieuses,malgré de très nombreux travaux.Certains auteurs n'attribuaient à cet organe involutif et apparemment transitoire,aucun rôle important.D'autres,au contraire,cherchèrent à assigner au thymus un rôle endocrinien.

Le thymus commençait à tomber dans l'oubli,lorsque MILLER,en 1961,par des expériences mémorables de thymectomie chez le souriceau nouveau-né,mit en évidence le rôle prépondérant de cet organe dans le système immunitaire.

On sait aujourd'hui,grâce à de nombreuses expériences venues corroborer et approfondir les résultats de MILLER,que le thymus intervient à tous les niveaux de l'immunité:
En effet,il est responsable de la différenciation de certaines cellules lymphoïdes en lymphocytes T ou thymo-dépendants,capables de reconnaître les antigènes "self" ou "non self"(c'est à dire,étrangers à l'organisme).La reconnaissance des antigènes spécifiques de l'organisme est la base de la tolérance immunitaire dont le dysfonctionnement serait la cause des maladies auto-immunes.
Les lymphocytes T,en coopérant avec d'autres lymphocytes dits bursodépendants ou lymphocytes B,permettent la synthèse d'anticorps.
Enfin,les lymphocytes T sont directement impliqués dans les réactions immunitaires à médiation cellulaire,du type réaction d'hypersensibilité retardée et réaction de rejet.

Si une hormone est définie comme une substance produite par une glande spécifique,sécrétée directement dans le sang et transportée dans les différents organes où elle exerce ses effets,de nombreux faits sont en faveur de la sécrétion par le thymus de produits de type hormonal.Les lymphocytes ou au moins une partie d'entre eux,seraient leur organe cible.
Cette hormone,bien qu'incomplètement identifiée,a été dénommée:
Lymphocyte Stimulating Factor ou L.S.F par METCALF,et plus récemment

thymosine par J.F BACH (8)
Elle serait synthétisée par la composante épithéliale du thymus,et agirait localement sur les cellules lymphoïdes thymiques,et,à distance par l'intermédiaire de la circulation sanguine,sur les lymphocytes de l'organisme.
Cette hormone jouerait un rôle d'éducation,en rendant les lymphocytes thymo-dépendants.

On peut résumer les différentes expériences qui sont en faveur de la fonction endocrine du thymus vis à vis du système immunitaire par les faits simplifiés suivants:
1) La thymectomie néonatale entraîne rapidement une suppression de l'immunité cellulaire et de la production de certains anticorps.
La souris "nude" dépourvue de thymus a le même déficit.
2) La thymectomie chez l'adulte a un effet moins radical,car,à cet âge,le thymus ne sert qu'à restaurer le potentiel immunitaire lorsque celui-ci a été détruit,par irradiation par exemple.
3) Ce déficit peut être corrigé par une greffe ou par des injections acellulaires de thymus.
4) Enfin,grâce au test des rosettes,on a mis en évidence cette hormone dans le sérum normal de souris.
Cette hormone qui disparaît du sérum après thymectomie et réapparaît après greffe thymique,a un poids moléculaire inférieur à 20 000.
Ce rôle endocrinien du thymus est prépondérant au cours de la vie in utero ou à la période néonatale,selon les espèces,et persiste au cours de la vie sous une forme moins évidente.

Le problème est de savoir si cette activité hormonale représente une partie ou la totalité de la fonction thymique.
Depuis ces découvertes,la force du courant immunologique a fait attribuer à toutes pathologies associées au thymus,un mécanisme pathogénique immunologique.
Pourtant il existe quelques faits plus ou moins convaincants d'une autre activité endocrine du thymus:
- Les physiologistes ont mis en évidence des interrelations possibles entre le thymus et d'autres organes endocrines (gonades,hypophyse,surrénales...)

- D'autres hormones thymiques auraient été isolées par certains auteurs.

Néanmoins,on constate qu'aucun syndrome d'hyperfonctionnement ou d'hypofonctionnement n'a été isolé en endocrinologie.

En fait,à notre connaissance,une sécrétion de type hormonal possible du thymus,en dehors de la thymosine,n'est suggérée qu'au cours de certains thymomes de morphologie particulière où s'associent des syndromes endocriniens dits paranéoplasiques,le plus fréquent étant le syndrome de Cushing.

Ce dernier peut être parfaitement caractérisé par une symptomatologie clinique et/ou biologique.Il peut être dissocié,plus ou moins évocateur,au même titre que les exceptionnels syndromes d'hypersécrétion d'autres hormones (PTH,sérotonine...).

Mais dans tous les cas,quelle que soit la sécrétion en cause,que le syndrome endocrinien soit complet ou non,les progrès de l'histochimie et de la microscopie électronique permettent aujourd'hui à l'anatomo-pathologiste,d'attribuer à une cellule normale ou pathologique,une activité sécrétoire sur des critères purement morphologiques.Ainsi,la présence de grains neuro-sécrétoires en ultrastructure est l'élément majeur pour affirmer l'activité sécrétoire d'une tumeur par ailleurs cliniquement et biologiquement silencieuse sur le plan hormonal.

L'observation dans le service central d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital Lariboisière (Professeur J. ROUJEAU) d'un thymome malin exclusivement épithélial sans syndrome paranéoplasique endocrinien décelé,mais présentant des grains neuro-sécrétoires en microscopie électronique,suggérant morphologiquement une éventuelle sécrétion,nous a conduit à nous intéresser au problème des thymomes sécrétants et de leur histogénèse.

P L A N D E T R A V A I L

Après avoir rapporté notre observation personnelle,nous adopterons le plan suivant:

Dans la première partie de notre travail,nous reverrons successivement

- L'histologie et l'ultrastructure normale du thymus
- La définition et la classification des thymomes
- Les différents syndromes paranéoplasiques associés aux thymomes.

Dans la deuxième partie nous ferons une revue détaillée des différents cas de la littérature de thymomes avec hypercorticisme paranéoplasique. Puis,nous isolerons,sur des critères essentiellement morphologiques,un type de thymome épithélial pur sécrétant.

Dans la troisième partie nous étudierons les rapports entre ces thymomes,les autres tumeurs à sécrétion ectopique d'hormones et l'adénomatose polyendocrinienne.

Dans la quatrième partie nous essayerons,en nous appuyant sur différentes théories et divers faits expérimentaux,de présenter le système endocrinien diffus dont certaines cellules du thymus feraient partie.

Dans le dernier chapitre,nous rassemblerons les quelques arguments d'ordre histologique et embryologique qui nous permettent d'intégrer le thymus ou,du moins,certains de ses composants dans ce système.

OBSERVATION PERSONNELLE

Mme A... Arlette âgée de 24 ans entre dans le service du Professeur LAMOTTE en Novembre 1974,adressée par son médecin du travail à la suite de la découverte d'une opacité du médiastin supérieur sur la radio pulmonaire et de l'apparition récente d'un "goître".

La malade est asthénique depuis le retour des vacances et se plaint d'une toux sèche et d'un gonflement du cou et du visage.

Ses antécédents ne révèlent que des angines fréquentes et une scarlatine avec souffle systolique de pointe au cours de l'enfance.

A l'examen clinique,on observe:une diminution du murmure vésiculaire à droite et une matité de la base droite;l'examen du poumon gauche est normal;un oedème,blanc,mou et indolore avec circulation collatérale épigastrique.

La radiographie pulmonaire montre une volumineuse opacité du médiastin antérieur dont le bord droit,polycyclique,empiète largement sur le champ pulmonaire,associée à un épanchement pleural et à une ascension de la coupole diaphragmatique à droite.(voir radiographie)

Le bilan biologique met en évidence une discrète polynucléose et une forte accélération de la vitesse de sédimentation (45/80).

La cuti-réaction et l'intradermo-réaction à 10U sont négatives.

La malade est présentée au Professeur Agrégé CELERIER (Service du Professeur DUBOST) qui devant l'image radiologique et le syndrome cave supérieur pense qu'il s'agit d'une image ganglionnaire en rapport avec un thymome ou une maladie de Hodgkin.Il réfute les autres explorations (angiographie,bronchoscopie et médiastinoscopie) et propose une biopsie chirurgicale.

Compte-rendu de la biopsie chirurgicale effectué par le Pr DUBOST: Thoracotomie droite antérieure au niveau du 5ème espace intercostal. Issue d'un liquide pleural lactescent.La masse occupe le médiastin antérieur et adhère étroitement aux plans superficiels.L'extension

vers le poumon droit empêche l'exérèse.Fermeture sur drain.

Compte-rendu de l'examen anatomo-pathologique de la biopsie par le Dr LECLERC:

Il s'agit d'une prolifération lobulée par de la sclérose avec,au centre,des cavités bordées de cellules épithéliales cubiques ou cylindriques.En périphérie,nombreuses cellules volumineuses à cytoplasme éosinophile et noyau plus ou moins allongé.Elles s'arrangent en enroulements centrés soit par un vaisseau,soit par du matériel nécrotique.Entre ces formations se disposent des éléments cellulaires fusiformes.Enfin,en périphérie,on reconnaît quelques thymocytes. (voir figures A,B,C et D)

L'étude en microscopie électronique confirme la nature épithéliale de la tumeur par la présence de nombreux desmosomes et par la découverte de granulations intracytoplasmiques de type neuro-sécrétoire de 100 à 400 nm de diamètre. (voir figures E et F)

En conclusion,sur les caractères macroscopiques d'envahissement et l'aspect histologique et ultrastructural,on porte le diagnostic de thymome malin épithélial pur.

La malade est confiée au Pr BAILLET pour une radiothérapie.

Le protocole d'irradiation de cette tumeur médiastinale antérieure étendue à l'hémithorax droit comprend 5 500 rads/ t.

Au cours du traitement,l'état clinique de la malade s'améliore.On observe en effet une diminution des difficultés respiratoires,du gonflement sus-claviculaire et de la masse médiastino-pulmonaire.

Le volume de la masse restante représente 20% du volume initial .

La partie inférieure de la tumeur et l'épanchement pleural ont disparu.

Le 30 Janvier 1975,malgré l'accélération de la vitesse de sédimentation (91/118) et la persistance d'une image anormale,on est partisan d'une abstention thérapeutique durant 6 semaines.

Lors de la dernière consultation,en Septembre 1975,on note l'existence d'un épanchement pleural,chileux,résiduel,vraisemblablement en partie responsable de la vitesse de sédimentation accélérée (67/105), et une amélioration de l'état général de la malade.

Figure A: Prolifération de cellules volumineuses à noyau de formes variée,parfois d'aspect fusiforme ( ),organisées en enroulement.

Figure B: Cellules épithéliales tumorales au fort grossissement.

Figure C: Cavité bordée de cellules épithéliales cylindriques ou cubiques située au centre d'un massif tumoral épithélial.

Figure D: Epithélium de bordure de la cavité au fort grossissement. Noter la continuité entre ces cellules et celles du massif épithélial sans interposition de membrane basale.

Figure E: Cellule tumorale en microscopie électronique;son origine épithéliale est confirmée par la présence de desmosomes ( );d'autre part,observation de granulations intracytoplasmiques de type neuro-sécrétoire.( ).

Figure F: Granulations intracytoplasmiques de type neuro-sécrétoire car de forme ronde ou ovalaire,denses aux électrons, avec un halo clair en périphérie et limitées par une membrane.

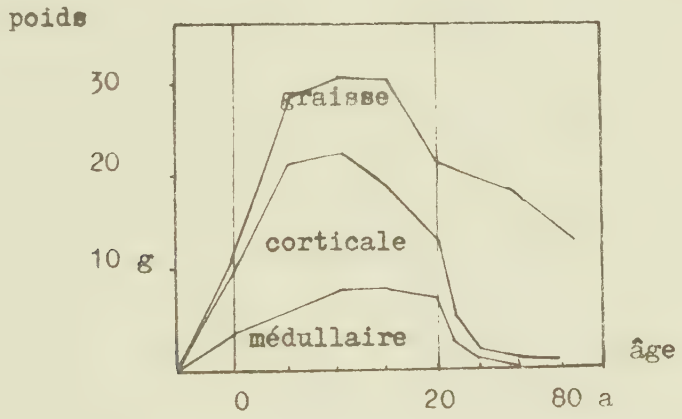
PREMIERE PARTIE

Histologie et Ultrastructure du Thymus

Au sein du système hématopoïétique,le thymus occupe une place tout à fait à part:c'est le seul qui possède une composante épithéliale.

A la naissance,le thymus est constitué de deux lobes allongés disposés parallèlement dans le médiastin antéro-supérieur,adhérant intimement au péricarde et remontant assez haut vers la région cervicale.

Son poids chez le nouveau-né à terme varie entre 12 et 15 grammes.Il augmente progressivement pour atteindre 30 à 40 grammes à la puberté. Il décroît alors,mais demeure toujours présent et identifiable.Le poids du thymus par rapport au poids total du corps diminue dès la naissance.



(d'après BURNET)

Macroscopiquement le tissu thymique est formé de très nombreux lobules de 0,5 à 2 mm de diamètre,séparés par des cloisons conjonctives assez lâches.

Chaque lobule est formé d'une partie périphérique ou corticale plus sombre car plus riche en lymphocytes,et d'une partie centrale ou médullaire,plus claire,où se rassemblent les corpuscules de Hassal.

Dans l'espace,la médullaire forme une structure axiale,continue d'un lobe à l'autre,autour de laquelle s'agence la corticale.

Les études en microscopie électronique du thymus de foetus humain ont permis une analyse de la composition cellulaire de ces structures (36,80)

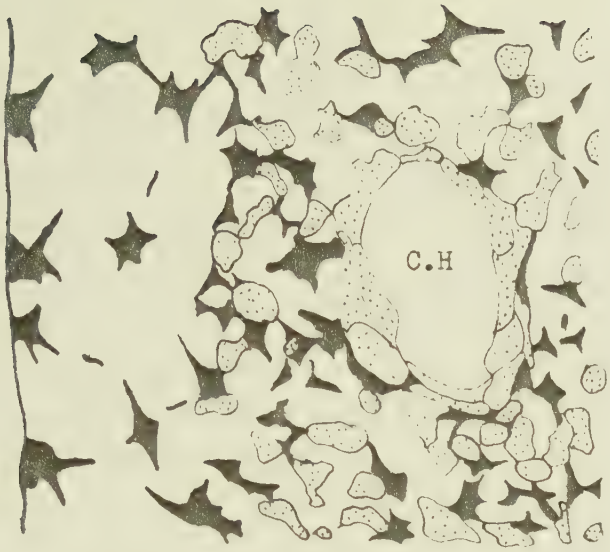
Le parenchyme thymique est formé de deux types cellulaires principaux:

1) Les cellules épithéliales:Ces éléments caractéristiques du thymus forment la trame et l'ossature de la glande.Ces cellules sont disposées en réseaux,d'où leur nom de cellules réticulo-épithéliales. Au niveau de la corticale,le réseau cellulaire est lâche et composé de cellules à prolongements cytoplasmiques effilés,adhérant les unes aux autres par des desmosomes.Ce sont les cellules réticulaires "fusiformes".

La médullaire a,au contraire,un réseau plus dense composé de cellules réticulaires fusiformes identiques à celles de la corticale,et de cellules réticulaires "hypertrophiques".

Les premières ont un noyau de petite taille,foncé,et un cytoplasme pauvre en organelles mais avec de nombreux paquets de tonofibrilles.Les dernières ont un gros noyau pâle avec 1 ou 2 nucléoles. Le cytoplasme est caractérisé par la présence de nombreuses vésicules à parois lisses de 0,1 à 1,0 micron,ayant l'apparence à la fois des grains neuro-sécrétoires et des lysosomes (16,47).On y observe aussi de plus grosses vésicules de 1 à 3 microns à parois formées de microvillosités et contenant des débris cellulaires. Certains auteurs ont distingué ces deux types de cellules sur des critères histochimiques.

Les corpuscules de Hassal sont formés de cellules épithéliales,groupées concentriquement en bulbe d'oignon,et qui contiennent une grande quantité de tonofilaments,de granules de kératohyaline et de lysosomes.Ces cellules subissent des altérations dégénératives lorsqu'elles se rapprochent du centre du corpuscule. Elles présentent une forte activité cytoenzymatique et sont vivement colorées par le PAS et le Bleu Alcian.



(d'après HIROKAWA)

cellules réticulaires fusiformes

cellules hypertrophiques

lymphocytes

C.H corpuscule de Hassal

2) Les lymphocytes: Ce sont les cellules les plus nombreuses. Elles constituent la majeure partie de la corticale. Appelées aussi thymocytes, elles remplissent les mailles du réseau réticulaire.
On distingue classiquement les petits lymphocytes (90%), les moyens lymphocytes (7 à 8%) et les grands lymphocytes (1 à 3%).
Bien que morphologiquement identiques aux lymphocytes des autres organes lymphoïdes, ils s'en distinguent par les caractères suivants:

- Une activité mitotique 10 fois plus forte.
- Cette production de cellules lymphoïdes est autonome.
- Ils ont des propriétés immunologiques qui permettent de les différencier des lymphocytes B ou burso-dépendants.

Marqueur	T	B
Antigène θ	+	-
Ig de surface	?	+++
Récepteur Fc	-	+
Récepteur C_3	-	+

En microscopie de balayage, les lymphocytes T ont une surface lisse qui contraste avec l'aspect rugueux des prolongements cytoplasmiques des cellules réticulaires du thymus et la surface mouvementée des lymphocytes B. (56 b)

3) Les autres cellules:

- Les cellules endothéliales:Elles reposent sur une membrane basale,et forment,avec le réseau des cellules épithéliales,une barrière entre le sang et les cellules lymphoïdes.Cette barrière thymique expliquerait les difficultés de pénétration des antigènes.
- Quelques macrophages.
- Enfin,des cellules dites myoïdes,avec un cytoplasme strié comme les cellules musculaires,ont été décrites par les anciens auteurs. Elles pourraient contenir des antigènes identiques à ceux du muscle strié,et jouer un rôle dans le mécanisme auto-immunologique de la myasthénie.

De cette structure histologique,on peut déduire 4 aspects structuraux et fonctionnels importants:
- Contacts intimes entre cellules épithéliales et thymocytes.
- Activité sécrétoire de certaines cellules épithéliales:le thymus sécréterait un facteur stimulant la lymphocytose,et vraisemblablement d'autres substances.
- Les corpuscules de Hassal ne sont pas seulement des structures dégénératives,mais auraient un rôle de "poubelle" pour les débris des lymphocytes.
- Enfin,l'absence de follicules.

Thymomes: définition et classification histologique.

Les thymomes représentent un groupe de tumeurs autour duquel règne beaucoup de confusion.On a longtemps attribué une origine thymique à des néoplasmes très divers tels que:lymphomes,tératomes, séminomes,métastases et même cancer des bronches à petites cellules.
Actuellement la dénomination de thymome ne s'applique qu'aux néoplasmes dont on peut affirmer l'origine à partir du parenchyme thymique,et qui sont constitués exclusivement par des éléments épithéliaux et lymphoïdes en proportion variée,avec ou sans corpuscules de Hassal.

Les hyperplasies thymiques,les thymolipomes,les kystes dermoïdes intrathymiques,les fibrosarcomes ne sont pas des thymomes.
Quant aux tumeurs thymiques à composantes lymphogranulomateuses, il s'agit le plus souvent de la localisation initiale d'une maladie de Hodgkin;mais certains cas sont très discutables,et,pour divers auteurs,il existe un groupe de tumeurs thymiques granulomateuses non hodgkiniennes.
Les séminomes et tératomes à point de départ thymique ne doivent pas être confondus avec les thymomes.
Bien qu'une classification histologique ne se soit pas encore imposée,nous utiliserons celle-ci:
1) Les thymomes lympho-épithéliaux ou mixtes:selon la proportion et les caractéristiques histologiques des populations cellulaires, on distingue:
a- Les thymomes à prédominance épithéliale,parfois difficiles à distinguer des thymomes épithéliaux purs.Ils s'en différencient cependant par leur évolution moins maligne,et par le fait qu'ils ne sont jamais accompagnés de syndromes endocriniens paranéoplasiques.
b- Les thymomes à prédominance lymphocytaire.
c- Les thymomes mixtes équilibrés.
Ces deux derniers groupes ont des caractères infiltrants dans 50% des cas,et sont parfois associés à une myasthénie.
2) Les thymomes épithéliaux purs:
D'autres dénominations ont été employées,telles que:épithélioma réticulaire par OBERLING,tumeur de l'épithélium primitif par LOEWENHAUPT ou carcinome indifférencié primitif par SETTON et THOMSON.
Ces tumeurs ont,d'emblée,une allure maligne par l'envahissement des structures de voisinage et la difficulté de leur exérèse complète.
Histologiquement,elles sont formées presque exclusivement de cellules épithéliales parmi lesquelles on retrouve quelques rares lymphocytes.
Dans sa forme habituelle,la tumeur ressemble à un thymome lympho-

épithélial dont la composante lymphocytaire s'est raréfiée.
Parfois,la tumeur a un aspect très peu différencié,et elle ressemble alors à un épithélioma à petites cellules des bronches.Les cellules épithéliales sont plus petites,avec peu de cytoplasme,et parfois des atypies nucléaires et des mitoses.Ces formes ont souvent été interprétées comme des métastases médiastinales de cancer indifférencié.Pourtant,une analyse plus fine permet de reconnaître en périphérie la marque thymique (corpuscules de Hassal,thymocytes, glande thymique refoulée).
Ce sont ces thymomes épithéliaux purs qui sont parfois associés à un syndrome de Cushing paranéoplasique.
Certains auteurs dont ROSAI (84) ont décrit des thymomes ressemblant à une tumeur endocrine qu'ils ont dénommés,en faisant allusion à une histogénèse possible,carcinoïde du thymus.Ces tumeurs sont formées de lobules séparés par de fines trabécules fibreuses. Au sein des lobules,les cellules s'agencent en rosettes dont la lumière contient parfois une substance éosinophile,ou en rubans et travées.Le stroma contient de très nombreux capillaires.Au faible grossissement,on est frappé par l'homogénéité de la prolifération. Toutes les cellules sont de même taille,avec un noyau rond ou ovalaire et un cytoplasme discrètement acidophile.Les cellules épithéliales de grande taille ou fusiformes sont très rares.
Enfin,le thymome à cellules fusiformes dont la population cellulaire épithéliale comprend de nombreuses cellules de forme allongée,fusiformes,disposées en faisceaux linéaires ou tourbillonnants et qui entourent des cellules épithéliales de morphologie plus typique.
Ces thymomes à cellules fusiformes,souvent encapsulés s'accompagnent parfois d'une hypogammaglobulinémie.

Thymomes et Syndromes paranéoplasiques

Les différentes pathologies associées aux thymomes ont été observées par les cliniciens depuis bien longtemps,et leur variété a toujours intrigué .

La fréquence de certaines associations suggère qu'il existe un rapport de cause à effet entre un certain type de thymome et un syndrome paranéoplasique.

SOUADJIAN (90) fait en 1974 une revue de la littérature en comparant la fréquence des associations de certaines pathologies avec les thymomes d'une part,et les adénomes parathyroïdiens d'autre part. L'auteur distingue 3 types de pathologie:celui qui implique un désordre immunologique,les syndromes endocriniens et les autres pathologies.

Syndromes associés	Thymomes	Adénomes parathyroïdiens
Maladies immunitaires	89% du total	
Myasthénie grave	44%	0
Cytopénie	21%	0
Cancer	17%	10%
Hypogammaglobulinémie	6%	0
Polymyosite	5%	0
L.E.D	2%	0,1%
Syndromes endocriniens	4% du total	
Syndrome de Cushing	60%	0
Autres syndromes	40%	10%
Autres pathologies	6% du total	

(Tableau d'après SOUADJIAN)

Nous présentons maintenant une classification de ces différents syndromes associés avec les hypothèses pathogéniques d'après SAEGESSER et ZOUPANOS (86).

1) Thymomes et myasthénie:

Cette association a été observée pour la première fois par OPPENHEIM

en 1899.Il s'agit,dans la grande majorité des cas,de thymomes à prédominance lymphocytaire ou mixtes.Si le contingent épithélial est majoritaire,il faut se méfier d'une évolution maligne.Dans la moitié des cas,la tumeur est infiltrante.Environ 10% des myasthéniques ont un thymome.

Il semble que le bloc neuromusculaire soit dû à la fixation,sur le récepteur cholinergique,d'une protéïne anormale qui pourrait être un anticorps anti-muscle produit à la suite d'un dérèglement thymique.Il faut remarquer que les désordres immunologiques sont plus importants chez les malades n'ayant pas de thymome.

La thymectomie,nécessaire à cause du potentiel malin de la tumeur, est rarement efficace vis à vis de la myasthénie.Par contre,l'ablation du thymus vestigial a des effets bien meilleurs sur la maladie (LE BRIGAND).

2) Thymomes et désordres hématologiques:

La première observation a été rapportée par MATRAS et PRIESEL en 1928.Cette association est peu fréquente (60 observations en 1970) Les thymomes sont du type lympho-épithélial,et 30% des cas présentent une anémie aplasique.La thymectomie est curative dans 25% des cas.Le mécanisme exact de cette anémie n'est pas complètement compris,mais il est indéniable que le thymus y participe.

3) Thymomes et hypogammaglobulinémie:

Depuis la première observation de GOOD en 1954,les thymomes lympho-épithéliaux à prédominance fusiformes sont les plus fréquents. La pathogénie de ce déficit est particulièrement mystérieuse car, les IgG,les IgM et les IgA sont synthétisés par les lymphocytes B. Ces faits suggèrent une étroite collaboration entre les systèmes immunitaires B et T.

4) Thymomes,"collagénoses" et maladies auto-immunes:

La polymyosite,la dermatomyosite,le L.E.D et la sclérodermie sont associés avec les thymomes d'une façon significative.Le problème est de savoir si le thymome lympho-épithélial est la cause directe de ces maladies ou une conséquence d'un désordre immunologique.

5) Thymomes et cancers:

Bien que le cancer ne soit pas considéré comme une maladie immunologique, son évolution est fortement influencée par des facteurs immunologiques. Ainsi, la fréquence du cancer est significativement plus élevée chez les malades avec thymome que chez les malades avec adénome parathyroïdien.

6) Thymomes et syndrome de Cushing: (voir la deuxième partie)

DEUXIEME PARTIE

Thymomes et syndrome de Cushing

Parmi les tumeurs développées à partir d'organes n'appartenant pas au système endocrine,et qui sont associées à un syndrome de Cushing,les thymomes occupent la deuxième place (20%) loin derrière les carcinomes bronchiques (42%).

Bien que les premières observations aient été rapportées en 1930 par DUGUID d'une part,KENNEDY de l'autre,le nombre des cas reste assez faible (un peu plus d'une trentaine à ce jour).

CASTLEMAN en 1955,à propos de 3 cas,remarque que ces thymomes sont exclusivement épithéliaux,et ont,parfois,un aspect glandulaire.

En 1959,SCHOLZ et BAHN (87) font une revue de 11 cas.Ils signalent la ressemblance histologique de toutes ces tumeurs entre elles,et ils attribuent à l'hypercorticisme l'aspect microscopique purement épithélial.Pour eux,les stéroïdes surrénaliens détermineraient à la fois une involution des cellules lymphoïdes,et,par un effet carcinogène,une stimulation du contingent épithélial.

C'est à MEADOR (69) en 1962,que revient le mérite de prouver,en dosant l'ACTH dans la tumeur,que c'était le thymome,lui-même,qui était responsable du syndrome de Cushing.

LIDDLE (61) en 1965,propose le terme de sécrétion ectopique d'ACTH pour dénommer le syndrome de Cushing associé à des tumeurs qui n'intéressent pas l'hypophyse.

HUBBLE en 1949 et SOUTTER en 1957 proposent l'exérèse du thymome comme traitement du syndrome endocrinien.

MEADOR en 1962 et BERGSHOW en 1960 rapportent les premiers succès de cette thérapeutique.Dans un cas,la rechute du syndrome endocrinien,survenue au bout de 3 ans,est due à des métastases.

En 1964 LEMON (55) rapporte un cas de thymome composé d'un mélange de cellules épithéliales d'aspect endocrinoïde et de cellules fusiformes,qui associe un syndrome de Cushing et un syndrome paranéoplasique immunologique (thyroïdite,anémie hémolytique).

Le premier cas français est décrit par WARTER (100) en 1965:
A l'autopsie d'un malade avec syndrome d'hypercorticisme biologique,on découvre une tumeur maligne du médiastin antéro-supérieur avec métastases multiples.En histologie,il s'agit d'un thymome épithélial pur à différenciation glandulaire.
En 1967 MIURA (71) décrit un thymome avec syndrome de Cushing biologique et clinique,et rémission après exérèse chirurgicale.On retrouve 19 mU/100 g d'ACTH dans la tumeur.Dans ce cas,la sécrétion n'était pas totalement autonome,car on obtenait une réponse positive lors des épreuves de stimulation avec des doses importantes de dexamethasone et de metopyrone.
En 1968 HARRIS et ELKATIB (35) rapportent un cas de carcinome du thymus: 6 ans après l'exérèse,un syndrome de Cushing sévère se développe,associé à une récidive de la tumeur.A l'autopsie,les surrénales sont le siège d'une hyperplasie adénomateuse avec myélolipomatose.
ALBEAUX-FERNET (3) présente le deuxième cas français en 1968,chez une femme de 45 ans ayant un hypercortisolisme non freinable avec alcalose hypokaliémique.Histologiquement,il s'agit d'une prolifération uniforme de cellules à gros noyau ovoïde et à cytoplasme abondant,eosinophile et finement vacuolé.Les réactions d'argyrophilie sont négatives.Au total:tumeur glandulaire endocrinoïde indifférenciée.Elle contient 12,3mU/g d'ACTH.
Le cas de GILBERT DREYFUS (31) en 1970,se présente comme un hypercorticisme biologique avec mélanodermie et asthénie de type addissonien révélateur d'un thymome malin.
LUTON et BRICAIRE (64) présentent en 1970 l'observation suivante: grande amélioration d'un syndrome de Cushing chez une femme de 38 ans par exérèse d'un thymome contenant 10 mU/g d'ACTH.La récidive biologique est dûe à une poussée d'hyperplasie microadénomateuse de la surrénale gauche.Plus de 7 mois après l'arrêt du traitement freinateur,l'hypercorticisme n'est pas réapparu.
En 1972 PIMSTONE (79) rapporte le cas d'un thymome bénin épithélial avec syndrome de Cushing associé.Cette tumeur est apparue

un an après surrénalectomie bilatérale.Le dosage radioimmunologique intratumoral d'ACTH et la présence de grains neuro-sécrétoires en microscopie électronique confirment la source ectopique de l'hormone.En histologie,la tumeur est formée de cellules de taille uniforme à noyau rond,et à cytoplasme peu abondant,pâle et finement granuleux.Ces cellules forment des plages et des trabécules séparés par un stroma vasculaire.

Il est à souligner qu'au moment du diagnostic du syndrome de Cushing, le médiastin avait été jugé normal,bien qu'en revoyant attentivement les films,on remarque un léger élargissement.

Après surrénalectomie,la tumeur devient évidente.On peut rapprocher une observation du même type faite par SCHOLTZ et WILLIAMS,et se poser la question d'un effet inhibiteur de la croissance tumorale en raison de l'hypercorticisme avec accélération lors du retour de la cortisolémie à un chiffre normal.

Ce phénomène est superposable à l'accélération de croissance des tumeurs pituitaires parfois notée après surrénalectomie,chez des sujets avec syndrome de Cushing dû à une hypersécrétion hypophysaire d'ACTH.

La 7ème observation française est celle de Mme MUSSINI-MONTPELLIER et coll. en 1974.

Une femme de 30 ans est hospitalisée pour syndrome de virilisation. Les explorations révèlent un syndrome de Cushing non freinable,et une tumeur du médiastin antérieur.Il s'agit d'un thymome épithélial malin très peu différencié,vaguement neuroïde et endocrinoïde.L'évolution post-opératoire est particulièrement favorable dans ce cas.

Nous présentons pour terminer,le cas plus complexe de CAMUS et CHOMETTE,où le mécanisme physiopathologique qui relie le thymome et le syndrome de Cushing n'est pas limité à une hypersécrétion ectopique d'ACTH.Les auteurs rapportent le cas d'un malade chez qui apparaît un thymome inopérable après surrénalectomie pour syndrome de Cushing. La tumeur régresse après implantation intra-sellaire d'yttrium radioactif.Ce fait surprenant est en faveur d'un contrôle par l'hypophyse de la sécrétion hormonale ectopique du thymome.

L'analyse des descriptions histologiques de ces différents thymomes associés à un syndrome de Cushing nous conduit à faire cette remarque:

Tous ces thymomes sont épithéliaux purs et malins.Ils sont formés de cellules épithéliales de taille uniforme et organisées en tissu d'allure endocrinoïde ou pouvant ressembler à un carcinome indifférencié.

A ce stade de notre étude,se dégage la notion du thymome épithélial sécrétant,ce qui ne signifie pas que tous les thymomes épithéliaux soient sécrétants,du moins,dans l'état de nos connaissances.

Cette notion sera consolidée par des arguments positifs et négatifs apportés par l'étude en ultrastructure:

- de thymomes associés à un syndrome de Cushing,
- de thymomes épithéliaux sans syndrome de Cushing,
- et de thymomes lympho-épithéliaux.

Etude en microscopie électronique des thymomes:

1) Thymome lympho-épithélial banal (45)

On retrouve les deux composantes du thymus:les cellules épithéliales "réticulaires" avec leurs tonofilaments et quelques desmosomes mais sans grains neuro-sécrétoires,et les lymphocytes.

2) Thymome à cellules fusiformes sans syndrome associé (57)

Ces cellules contiennent de nombreuses tonofibrilles et quelques desmosomes.Ces caractères morphologiques affirment l'origine épithéliale de ces cellules fusiformes.D'autre part,on observe l'absence de toute activité endocrine.

3) Thymome épithélial sans syndrome endocrinien associé et sans activité sécrétoire (45,96)

Ce type de thymome est exclusivement composé de cellules épithéliales,avec leurs desmosomes et leurs tonofilaments,mais ne contenant pas de grains neuro-sécrétoires.

4) Thymome épithélial associé à une sécrétion d'ACTH (44,79)

Les cellules épithéliales tumorales,limitées par une membrane

plasmique,sont réunies par quelques rares desmosomes.Leur cytoplasme contient de nombreuses mitochondries de taille variée,un réticulum endoplasmique granuleux,périnucléaire et de très nombreux granules neuro-sécrétoires.Ils sont formés d'une zone centrale circulaire ou ovoïde,dense aux électrons,entourée d'un halo clair et limité,en périphérie,par une membrane.Leur taille varie entre 400 et 500 m.microns.Les noyaux sont de taille et de densité irrégulières.

5) Thymome épithélial avec grains neuro-sécrétoires mais sans syndrome endocrinien associé:

MAC ADAM et VETTERS décrivent en 1969 un thymome de ce type avec un aspect endocrinoïde en microscopie optique,et qui,en microscopie électronique se révèle composé de cellules épithéliales contenant de nombreux grains neuro-sécrétoires de 125mμ de diamètre.

Notre observation personnelle fait partie de ce groupe.

6) Carcinoïde du thymus (84)

Nous avons vu,dans la description anatomique des thymomes épithéliaux purs,que certaines formes étaient très proches des carcinoïdes digestifs ou bronchiques.

Il est curieux de constater que,sur les 8 cas colligés par ROSAI, aucun ne s'accompagnait de syndrome biologique ou clinique carcinoïdien.Mais,l'étude en microscopie électronique de quelques cas,bien que peu détaillée,indique la présence de grains neuro-sécrétoires semblables à ceux observés dans les autres thymomes.

En résumé,nous avons montré,sur des critères morphologiques:

- La ressemblance entre tous les thymomes épithéliaux sécrétant de l'ACTH.
- L'analogie évidente entre ces thymomes sécrétants et les thymomes épithéliaux asymptomatiques avec grains neuro-sécrétoires en ultrastructure.

En associant,critères biologiques et critères morphologiques,on peut donc distinguer 3 types de thymomes épithéliaux purs:

1) Les thymomes sécrétants cliniquement et/ou biologiquement et à fortiori morphologiquement.
2) Les thymomes non sécrétants cliniquement et biologiquement,mais dont les cellules contiennent des grains neuro-sécrétoires.
3) Les thymomes non sécrétants sur les plans clinique, biologique et anatomique.

Le deuxième type est,selon nous,dénommé d'une façon imprécise,et il serait préférable d'appeler ces tumeurs: thymomes sécrétants non excrétants.

Même lorsque s'associe à la tumeur thymique un syndrome clinique bien caractérisé,comme un Cushing,on peut envisager que le thymome sécrète de l'ACTH.Mais ce n'est,en réalité,qu'une hypothèse qui n'a pas la rigueur d'une équation.Il est donc indispensable d'identifier le produit secrété par toutes les méthodes dont nous disposons:

Les techniques histochimiques sont,dans ce cas,de peu d'intérêt, car peu spécifiques et peu sensibles.Seuls d'une part,les dosages intratumoraux par radioimmunodosage,et,d'autre part,les études en immunofluorescence,nous permettent d'identifier le type de produit sécrété.

Malheureusement,ces techniques ont été jusqu'à ce jour,exceptionnellement mises en oeuvre lors de l'étude des tumeurs du thymus. Depuis les premières observations de MEADOR et LIDDLE,ces explorations se sont multipliées et permettent actuellement d'identifier des tumeurs sécrétantes même quand le syndrome biologique de sécrétion endocrine ectopique est absent.

Ainsi,IMURA fait,très récemment,une revue de 30 cas,avec recherche en immunofluorescence,de la sécrétion d'ACTH.Sur les 30 tumeurs étudiées,7 s'accompagnaient d'un syndrome de Cushing,et 6 avaient une biologie endocrinienne normale.

(voir tableau)

10 cancers à petites cellules (oat cells) des bronches
3 épithéliomas indifférenciés des bronches
2 carcinoïdes des bronches
3 adénocarcinomes bronchiques
4 thymomes épithéliaux malins
2 nésidioblastomes du pancréas
1 cancer à petites cellules de l'oesophage
1 carcinoïde de l'oesophage
1 carcinoïde de l'estomac
1 épithélioma épidermoïde du larynx
1 épithélioma épidermoïde bronchique

En conclusion, les différents caractères spécifiques de ces thymomes sécrétants sont donc, selon la finesse de l'analyse:
- en histologie classique: il s'agit d'une prolifération épithéliale pure.
- en microscopie électronique, on observe des grains neuro-sécrétoires.
- enfin, l'immunodosage et l'immunofluorescence identifient le produit de sécrétion, l'ACTH en l'occurence.

TROISIEME PARTIE

Thymomes sécrétants et Tumeurs à sécrétion ectopique d'hormones

Nous allons,tout d'abord,étudier les rapports entre les thymomes et les autres tumeurs sécrétrices d'ACTH.
Depuis l'observation de BROWN en 1928 d'un hypercorticisme associé à un cancer des bronches,le nombre des cas et la variété des tumeurs avec syndrome de Cushing paranéoplasique ne font qu'augmenter.
LUTON,en 1972,fait une revue de 166 cas dont voici la répartition:cancer bronchique 76 cas,thymome épithélial 27 cas,cancer du pancréas 17 cas,cancer du tube digestif 8 cas,cancer de la thyroïde 8 cas...
L'étude histologique,la plus critique possible,a montré que pour chaque organe,un type particulier de tumeur s'associait avec la sécrétion ectopique d'ACTH.Ainsi,pour les cancers bronchiques,ce sont presque exclusivement des épithéliomas à petites cellules ou carcinomes anaplasiques.Ces tumeurs,provenant de tissus différents n'appartenant pas au système endocrine,sont dénommées par certains auteurs:tumeurs non endocriniennes ACTH-sécrétantes.
L'adénome hypophysaire qui est une tumeur endocrinienne ACTH-sécrétante,est évidemment exclue de ce groupe.
COHEN en 1960 compare histologiquement deux adénomes bronchiques,deux épithéliomas à petites cellules et un thymome épithélial;toutes ces tumeurs sont associées à un syndrome de Cushing.Bien qu'il n'y ait pas d'étude en microscopie électronique,l'auteur remarque leur similitude histologique.Et,sur des données purement morphologiques,il suggère que ces trois variétés de tumeurs proviennent d'un même type de cellules qui dans des conditions particulières,deviendrait néoplasique.
De même,AZZOPARDI et WILLIAMS en 1968 font une revue très cri-

tique,du point de vue histologique,de plusieurs cas de tumeurs non endocrines avec syndrome de Cushing.
Les cas retenus par les auteurs peuvent être classés en 4 catégories:
1) Les épithéliomas à petites cellules des bronches.
2) Les tumeurs dites endocrines de l'intestin antérieur primitif:les nésidioblastomes,les thymomes épithéliaux,les carcinoïdes bronchiques et les cancers médullaires de la thyroïde.
3) Les phéochromocytomes et les tumeurs apparentées.
4) Certaines tumeurs de l'ovaire.

Les ressemblances morphologiques et fonctionnelles de ces tumeurs,de localisation différente,suggèrent fortement une histogénèse commune.Ce qui signifierait qu'au niveau de l'épithélium bronchique,de l'épithélium digestif, de"l'épithélium"thymique,des îlots de Langerhans,de la thyroïde...,il existe un type cellulaire différent des autres cellules qui l'entourent, à potentialité endocrine et qui,lors de certaines circonstances,donnerait naissance à une tumeur de structure particulière,identique quel que soit l'organe considéré,et qui sécréterait de l'ACTH.
Il semble que,pour l'épithélium bronchique,la filiation entre la cellule endocrine normale (cellule de Kultschitzky) et certaines tumeurs (carcinoïde bronchique d'une part et carcinome à petites cellules d'autre part) ait été démontrée sur des arguments histochimiques et ultrastructuraux par de nombreux auteurs comme BENSH en 1968 et HATTORI en 1972.
Toutefois,le fait qu'une même cellule puisse donner deux types de tumeur,de malignité extrèmement différente,pose des problèmes de carcinogénèse.D'autant plus que,si le carcinoïde bronchique est parfois associé à un syndrome endocrine,il s'agit toujours d'un syndrome de Bjöerk ou syndrome carcinoïde par sécrétion de sérotonine,alors que le carcinome à petites cellules s'associe plus volontiers avec une sécrétion d'ACTH ou HAD.
Il semble que ce phénomène de dualité évolutive n'existe qu'au

niveau des bronches.
Ces faits expliquent que l'on ne s'accorde pas encore sur l'identité d'origine des carcinoïdes et des carcinomes à petites cellules.
Certaines observations nous amènent maintenant à élargir le cadre de notre étude à celui des tumeurs à sécrétion ectopique d'autres hormones.
Ainsi un syndrome de Cushing peut accompagner un carcinoïde bronchique (29),un nésidioblastome (29),ou un carcinome médullaire de la thyroïde (103)
De même,le syndrome carcinoïde n'est pas exclusivement réservé aux carcinoïdes des bronches ou du grêle,mais peut s'associer avec un nésidioblastome(106),ou un carcinome à petites cellules(107).
Enfin et surtout,ces tumeurs sont souvent multi-sécrétantes: une ou plusieurs de ces sécrétions s'exprimant cliniquement et/ou biologiquement,alors que les autres ne peuvent être identifiées que par des techniques immunologiques.
C'est ainsi que l'on a décrit un carcinome bronchique à petites cellules sécrétant de l'ACTH,de la MSH et de la gastrine (75),et des tumeurs pancréatiques endocrines multi-sécrétantes dont LAARSON et GRIMELIUS font une revue en 1975.Ces auteurs concluent que la microscopie optique est utile pour distinguer les tumeurs non-endocrines des tumeurs endocrines du pancréas,mais n'est pas suffisante pour parfaire une classification de ces nésidioblastomes.
Toutes ces tumeurs décrites séparément en fonction de leur localisation,du syndrome endocrinien le plus souvent associé (Cushing et carcinome à petites cellules ou thymome,syndrome de Bjöerk et certains carcinoïdes,Zollinger-Ellison et nésidioblastome...) et de leur pronostic,ont ,en dépit des variantes histologiques et histochimiques,deux carastéristiques communes:
- une sécrétion hormonale de type polypeptidique
- la présence en ultrastructure de grains neuro-sécrétoires.

Tableau récapitulatif des analogies fonctionnelles et morphologiques des tumeurs à sécrétion ectopique d'hormones

Type histologique	Origine embryologique	Syndrome de Cushing	Syndrome carcinoïde	Grains neuro sécrétoires
Cancer à petites cellules des bronches	intestin antérieur	++++	+	+++
Thymome épithélial malin	poche branchiale	++	?	+
Nésidioblastome	intestin antérieur	++	+	++
Cancer médullaire de la thyroïde	corps ultimo-branchial	++	+	++
Carcinoïde	intestin antérieur	+	+++	++
	" moyen	0	+++	++
	" postérieur	0	0	+

(d'après LEVINE et METZ)

Il est parfois morphologiquement impossible de distinguer certains nésidioblastomes peu différenciés, d'un carcinoïde digestif du type C ou D de SOGA ou de certains thymomes épithéliaux.

L'étude des relations entre l'adénomatose polyendocrinienne ou APE et les thymomes apporte un argument de plus en faveur de l'appartenance des thymomes sécrétants au groupe destumeurs à sécrétion ectopique d'hormones.

Thymomes sécrétants et Adénomatose polyendocrinienne:

L'A.P.E ou syndrome de Lloyd ou de Wermer est une affection héréditaire, sur le mode dominant, caractérisée par l'association d'hyperplasie et de néoplasmes de différentes glandes endocrines.
Les glandes les plus souvent affectées sont, d'après CROISIER, sur une revue de 169 cas: parathyroïdes 87%, pancréas 84%, hypophyse 51%, corticosurrénales 41% (hyperplasie secondaire), thyroïde 25%...
Ces lésions peuvent s'exprimer par un syndrome humoral comme une hyperparathyroïdie ou un syndrome de Zollinger-Ellison.

Les carcinoïdes entrent dans le cadre des APE avec une fréquence significative et intéressent les bronches,le duodénum ou le grêle. Par contre,les thymomes avec APE sont très rares et nous n'avons retrouvé que deux publications sur cette association,l'une de ROSAI,l'autre de MANES.

Dans les deux cas,ce sont des thymomes épithéliaux purs d'allure endocrinoïde avec en ultrastructure de nombreux grains neuro-sécrétoires de 60 à 400 nm de diamètre.

Ces observations,bien qu'exceptionnelles,suggèrent que les cellules dont dérivent ces thymomes feraient partie du groupe des cellules endocrines touchées par l'anomalie génétique.

WERNER propose,comme hypothèse pathogénique de ce curieux syndrome,le mécanisme suivant:toutes les cellules de l'organisme contiennent un gène mutant responsable de la transformation maligne,mais celui-ci ne s'exprime phénotypiquement que dans les tissus qui possèdent un facteur dérépresseur hypothétique.

Cette hypothèse implique que certaines cellules épithéliales du thymus auraient un degré de différenciation et un environnement identiques à ceux des autres cellules pathologiques de l'APE.

QUATRIEME PARTIE

La Sécrétion Endocrine Ectopique

Introduction:

A partir de l'association thymome-syndrome de Cushing,nous avons présenté les différents caractères morphologiques des thymomes épithéliaux purs sécrétants.
Puis,nous avons montré,grâce à des arguments histologiques,les nombreuses analogies entre ces thymomes et d'autres tumeurs à sécrétion ectopique d'hormones.
Ces observations et d'autres arguments biochimiques,histochimiques et embryologiques ont inspiré à plusieurs auteurs la notion d'un système endocrinien diffus,dont la transformation néoplasique de certains éléments donnerait naissance à des tumeurs telles que: carcinoïde bronchique,nésidioblastome ou thymome sécrétant.
Le système endocrinien diffus ou S.E.D se définit en opposition avec le système classique qui est constitué de groupes compacts de cellules endocrines spécialisées.Par contre,le S.E.D est constitué par des cellules de type endocrine,dispersées dans l'organisme et intégrées aux structures de tissu le plus souvent endocrinien comme l'épithélium digestif,l'épithélium bronchique et, semble-t-il,le thymus.

Une classification des tumeurs à sécrétion ectopique d'hormones

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer le phénomène de sécrétion hormonale ectopique par certaines tumeurs.Le travail récent de LEVINE et METZ en fait une revue très complète.
Comme toutes les cellules d'un organisme possèdent un génome complet,mais en grande partie latent,on supposait que le processus néoplasique,en dédifférenciant la cellule atteinte,déréprimait les gènes responsables de l'activité hormonale.
Cette hypothèse,dite du pleïotropisme génétique,fut particulièrement étudiée par GELLHORN.

Plus tard,on remarqua que l'association tumeur non endocrine et sécrétion hormonale ectopique était fréquente pour certaines tumeurs,exceptionnelle,voire inexistante pour d'autres(adénocarcinome du sein par exemple).

On a alors pensé que la dérépression sélective de certains gènes était fonction de l'origine de la tumeur.

AMATRUDA et HALL (4) ont montré,par la suite,que certaines associations tumeur-sécrétion hormonale étaient spécifiques,et que des tumeurs d'origine embryologique commune avaient des potentialités endocrines communes.

LEVINE et METZ(57 b) en s'appuyant sur des arguments d'embryogénèse,de morphologie,d'histochimie et sur la nature de la sécrétion hormonale proposent la classification suivante:

Groupe I : Carcinoïde de l'intestin primitif antérieur
Carcinome bronchique à petites cellules
Nésidioblastome
Carcinome médullaire de la thyroïde
Thymome épithélial malin
Autres tumeurs (carcinoïde de l'intestin moyen ou postérieur,phéochromocytome...)

Groupe II: Hépatome
Cholangiome
Tumeur de Wilms
Hypernéphrome
Tumeur de la cortico-surrénale
Tumeurs vasculaires
Tumeurs mésodermiques
Carcinomes du poumon (excepté le carcinome à petites cellules)
Tumeurs gastro-intestinales (excepté celles du groupe I)
etc...

- Le premier est caractérisé par les propriétés suivantes:

-toutes les cellules qui sont à l'origine de ces tumeurs proviennent,lors de l'embryogénèse,de la crête neurale.

-elles peuvent sécréter une ou plusieurs de ces hormones:

ACTH,MSH,HAD,insuline,calcitonine,gastrine,glucagon,sécrétine,amines biogènes...

Toutes ces hormones sont des polypeptides simples dont le poids moléculaire varie de quelques centaines à 6 000 daltons.

-Le type de sécrétion dépend de la localisation de la tumeur,du lieu d'origine dans la crête neurale et vraisemblablement d'autres facteurs .

-L'ACTH est l'hormone la plus fréquemment sécrétée.

- Les tumeurs du deuxième groupe proviennent de l'endoderme et du mésenchyme,et synthétisent des protéïnes plus complexes du type glycoprotéïne ou hormone placentaire:parathormone,érythropoïétine, gonadotrophine,prolactine,STH,TSH...

On peut remarquer qu'une production ectopique de stéroïdes n'a jamais été rapportée.Peut-être à cause du nombre important d'étapes enzymatiques qui doivent être déréprimées pour parvenir à leur synthèse.Par contre celle d'un polypeptide simple ne nécéssite que la dérépression d'un seul gène.

Pour vérifier l'exactitude de cette classification,il faut recueillir des informations très précises quant au type de sécrétion qui accompagne ces tumeurs.Malheureusement,elles sont rares,et l'identification de la sécrétion hormonale présente de nombreuses difficultés dont nous ne ferons que citer quelques exemples:association de la tumeur avec une autre pathologie endocrinienne,hormone de structure différente,résistance du malade à l'hormone ectopique,sécrétion d'une hormone inactive ou"silencieuse"...

Très récemment ROSEN et WEINTRAUB critiquent cette classification, en rapportant des observations de tumeurs du groupe I avec sécrétion d'hormones du groupe II et réciproquement.Ils rappellent,de plus,les difficultés du diagnostic histopathologique d'une tumeur par l'anatomo-pathologiste.En effet,dans certains cas,comment distinguer avec certitude un carcinome à petites cellules d'un carcinome indifférencié?Comment s'assurer que la sécrétion d'ACTH provient bien de la tumeur diagnostiquée ou d'un clone de cellule différente,non observé sur le prélèvement. (27 b)

Ces remarques ne font que renforcer l'importance d'une étude très rigoureuse et comportant obligatoirement une analyse immunocytochimique de toute tumeur susceptible de sécréter une hormone.

Le Système Endocrinien Diffus:

Depuis les travaux de FEYRTER sur le canal excréteur du pancréas,on a identifié des cellules de type endocrine,disséminées dans de nombreux organes.
Ainsi,au niveau du tube digestif et de ses annexes,on a,ces dernières années,isolé de nombreuses cellules endocrines dénommées: G,S,A,L,D et enterochromaffine-like ou E.L.
Chaque type de cellule élabore une hormone spécifique:gastrine par les cellules G antrales et les cellules D du pancréas;sécrétine par les cellules S de l'intestin grêle;insuline par les cellules B du pancréas;glucagon par les cellules A...
Ces cellules endocrines existent aussi au niveau d'autres organes: muqueuse bronchique avec la cellule de Kultschisky,appareil urinaire,voies génitales...
C'est souvent grâce à l'exagération ou à la déviation de leur sécrétion qu'elles ont été identifiées.
PAGES en 1955 réunit toutes ces cellules sous le concept de S.E.D
Elles proviennent de la crête neurale et,au cours de l'embryogénèse,migrent avec les ébauches endodermiques.Elles possèdent un patrimoine génétique commun qui,lors de certains processus pathologiques,comme la transformation tumorale,donne à ces tumeurs un "air de famille".Plusieurs faits,déjà rencontrés,paraissent plus compréhensibles à la lumière de cette conception:ainsi,l'existence de carcinoïdes en dehors du tube digestif ou des bronches , dans l'ovaire (4),le col utérin (95 b),le thymus (84) ;les tumeurs multihormonales;la sécrétion d'hormones de type digestif (sécrétine,glucagon...) par des tumeurs des bronches ou du médiastin etc...
C'est ce que l'auteur appelle une pathologie généalogique.

Le Système APUD

Parallèlement,mais grâce à des arguments histochimiques, PEARSE a,au cours de ces 15 dernières années,réuni dans un même système,dit Amine Precursor Uptake Decarboxylation,des cellules apparemment sans relations,éparpillées dans des tissus non endocriniens ou endocriniens.
Les éléments du système APUD possèdent les propriétés cytochimiques caractéristiques suivantes:
-présence dans le cytoplasme d'amines fluorogènes (5 OH tryptamine,catécholamine et autres)
-fixation des précurseurs des amines comme la dopamine
-décarboxylation des amino-acides
-métachromasie marquée par la présence de radicaux COOH ou $CO(NH_2)$
-mise en évidence d'une estérase non spécifique et de cholinestérase qui joueraient un rôle de peptidase intracellulaire
-mise en évidence d'alphaglycérophosphate déshydrogénase intramitochondriale qui fournirait des matériaux lipidiques nécessaires à la synthèse des membranes lipoprotéiques des granules neuro-sécrétoires
-une immunofluorescence spécifique du produit de sécrétion
-enfin,en microscopie électronique,la présence de grains neuro-sécrétoires denses aux électrons,de formes variées et qui correspondent au stockage des hormones synthétisées.

Le SED et le système APUD ne se recouvrent pas totalement car ils ne procèdent pas de la même démarche.FEYRTER et PAGES pensent que la distribution dispersée et l'origine embryologique dans la crête neurale sont les caractères essentiels des cellules du SED. PEARSE,par contre,s'appuie plus sur un potentiel d'activité enzymatique et de synthèse pour définir son système.C'est pourquoi il y intègre,par exemple,des glandes endocrines compactes qui,par définition,n'appartiennent pas au SED (voir tableau).Au cours de ses travaux,PEARSE ajoute,rejoignant alors PAGES,l'origine lopho-neuro-épithéliale aux caractéristiques de son système.
En 1969,SZIJJ et coll. rapportent l'observation d'un carcinome mé-

dullaire de la thyroïde avec sécrétion ectopique d'ACTH.En combinant le sigle APUD et le suffixe "ome" qui signifie tumeur,ils créent le terme d'apudome.

En théorie,chaque cellule du système APUD donne une tumeur qui produit un polypeptide caractéristique.PEARSE distingue 3 groupes:

-les producteurs de polypeptides:

insulinome	calcitoninome
glucagonome	VIPome (Vasoactiv Intestinal Peptide)
gastrinome	GIPome (Gastrine Inhibitor Peptide)
entéroglucagonome	sécrétinome
corticotrophinome	

-les producteurs d'amines biogènes:

chémodectome

phéochromocytome

carcinoïde des bronches et du tube digestif de type 1

-les non producteurs:

carcinoïde des bronches et du tube digestif de type 2

carcinome à petites cellules

En fait,la sécrétion de gastrine par des insulinomes et les tumeurs multi-sécrétantes rendent préférable l'utilisation de la formule: apudome sécrétant de ...De même,le terme de carcinoïde,attribué sur des critères morphologiques,n'implique pas nécéssairement une sécrétion d'amines biogènes.Quant aux apudomes non producteurs,ils sécrètent probablement une hormone encore inconnue ou non identifiée.

Nous avons vu que certains thymomes étaient des tumeurs à sécrétion hormonale ectopique ou,en utilisant la nomenclature de PEARSE,des apudomes du thymus sécrétant parfois de l'ACTH.

Quels sont les arguments,en dehors de ceux définis précédemment (structure histologique et grains neuro-sécrétoires en microscopie électronique),qui sont en faveur de l'appartenance de certaines cellules du thymus normal au SED ou au système APUD?

CRÊTE NEURALE

(d'après PAGES)

Système Endocrinien Diffus	Tube digestif Voies aériennes Appareil urinaire " génital Thyroïde ..(Thymus?)
Cellules sécrétrices spéciales	Pheochromocytes Cellules paraganglionnaires Mélanoblastes Odontoblastes
Cellules limitantes et nourricières	Méningothélium Cellules de Schwann Microglie
Cellules nerveuses ganglionnaires	Spinales Sympathiques des Nerfs crâniens
Cellules mésenchymateuses de la tête et du cou	

CRETE NEURALE

(d'après PEARSE)

Cellules APUD	Apudomes	
Cellules schwanniennes	Schwannomes	NEUROLOPHOMES
Cellules mélaniques	Mélanomes	
Cellules astrocytaires	Astrocytomes	

CELLULES A.P.U.D (d'après PEARSE)

	Cellule pituitaire c et m	ACTH / MSH
	" B ( ) des îlots de Langerhans	Insuline
	" A ( ) " " "	Glucagon
	" D ( ) " " "	Gastrine
	" C de la thyroïde	Calcitonine
Type I	" G de l'estomac	Gastrine
	" A like ou AL de l'estomac	Entéroglucagon
	" S du duodénum	Sécrétine
	" D_1 du duodénum	GIP
	" EG de l'intestin	Entéroglucagon
	" EC de l'intestin	Motiline
	" D de l'estomac	?*
	" EC de l'estomac	5 HT
	" ECL "	?
	" EC du côlon	5 HT
Type II	" D de l'intestin	?
	" I "	?
	" du corpuscule carotidien	Glomine ?
	" mélanoblaste	Nigrine ?
	" P du poumon	Peptide vasoactif ?
	Phéochromocyte A	Adrénaline
	" NA	Noradrénaline

Le type II comprend les cellules identifiées mais dont le produit de sécrétion n'est pas connu avec certitude,et il constitue un groupe d'attente dans lequel une cellule du thymus pourrait s'intégrer.

*Les cellules D de l'estomac sécréteraient un facteur inhibiteur de la libération de STH (STH-RIH).Son rôle est inconnu.

C I N Q U I E M E P A R T I E

Thymus et SED

Les premiers arguments en faveur de l'appartenance de certaines cellules épithéliales du thymus normal au SED sont d'ordre embryologique,et sont tirés des travaux de LE DOUARIN,effectués chez les oiseaux,et en cours de vérification chez les mammifères. Par marquage chromosomique ou histochimique,l'auteur a prouvé la migration de cellules de la crête neurale dans de nombreuses ébauches endodermiques dont le thymus.

Chez les oiseaux,comme chez les mammifères,le thymus dérive d'une ébauche épithélio-mésenchymateuse provenant de la troisième et quatrième poche pharyngée.L'endoderme thymique se détache du pharynx, entouré de cellules mésenchymateuses à l'origine de la lobulation et de la vascularisation de l'organe.

L'évolution lymphoïde du thymus est assez tardive.L'origine des lymphocytes fit longtemps l'objet d'une controverse.AUERBACH pensait que les cellules lymphoïdes dérivaient des cellules épithéliales.En fait,de nombreuses expériences ont montré que le mésenchyme et l'endoderme thymique sont incapables de donner naissance aux lymphocytes,mais que ceux-ci se différencient à partir de cellules souches hématopoïétiques apportées à l'ébauche thymique par voie sanguine.Les cellules épithéliales exercent une attraction sur ces hémocytoblastes grâce à une substance diffusible.

Le marquage cellulaire révèle donc que l'endoderme est à l'origine de toutes les cellules réticulo-épithéliales de la corticale et d'une grande partie de celles de la médullaire.Certaines cellules réticulo-épithéliales de la médullaire et une partie du conjonctif interlobulaire proviendraient du mésectoderme,dans lequel ont migré de nombreuses cellules de la crête neurale.

Il existe donc,chez l'oiseau avec certitude,dans le thymus,des cellules ayant les potentialités des autres cellules du SED ou du système APUD.

L'argument de poids en faveur de cette hypothèse serait l'observation dans le thymus normal,de cellules possédant les caractères morphologiques et histochimiques spécifiques de ces systèmes. Malheureusement,les faits sont ici moins nombreux et moins convaincants.Chez l'animal,ROSAI,et PEARSE chez l'homme,ont mis en évidence des cellules de type entérochromaffine ou des cellules C en immunofluorescence,dans le thymus.D'autre part,les études en microscopie électronique ont permis à PINKEL et à KOSS d'observer dans les cellules épithéliales du thymus de nouveau-né,des grains neuro-sécrétoires.

Ces cellules épithéliales thymiques qui font partie du Système Endocrinien Diffus,et dont le rôle et le produit de sécrétion physiologique sont actuellement inconnus,seraient à l'origine des thymomes épithéliaux sécrétants.

C O N C L U S I O N S

Nous avons présenté une observation de thymome malin,épithélial pur,possédant,en microscopie électronique,les caractères morphologiques cellulaires d'une activité endocrine sous la forme de grains neuro-sécrétoires.

A partir de cette observation,nous avons étudié les aspects anatomo-pathologiques des thymomes sécrétants,en faisant une revue plus particulière des thymomes associés à un syndrome de Cushing.

Toutes ces tumeurs sont épithéliales pures,riches en grains neuro-sécrétoires,et d'allure plus ou moins endocrine.Ainsi,parmi les thymomes contenant des grains neuro-sécrétoires:

- certains s'accompagnent d'un tableau clinique ou biologique le plus souvent de type Cushing:ce sont les thymomes excrétants;
- d'autres n'ont aucun retentissement hormonal actuellement décelé:ce sont les thymomes sécrétants non excrétants.

Nous discutons ensuite,la place de ces thymomes sécrétants dans le cadre des tumeurs dérivées du système endocrinien diffus ou du système APUD.

Enfin,nous présentons brièvement parmi les faits tirés de l'embryogénèse du thymus,ceux qui sont en faveur de la présence,au sein de cet organe,de cellules provenant de la crête neurale susceptibles d'être à l'origine de tumeurs endocrines.

B I B L I O G R A P H I E

1- ALBEAUX-FERNET M.
Syndrômes hormonaux ectopiques
Sem. Hôp. Paris 1973,49-4,245-56

2- ALBEAUX-FERNET M.
Ectopic corticotropic syndrome
Année endocrinol. 1970,22,12-24

3- ALBEAUX-FERNET M.,ROMANI JD.,BARTHELME J.
Tumeur maligne du thymus et syndrome de Cushing
La Presse Médicale 1968, 9,415-18

4- AMATRUDA T.
Non endocrine secreting tumors
In Duncan's Diseases of Metabolism P.K Bondy Ed 6th edit
W.B Sanders Co Philadelphia 1969,1227-44

5- Annals of N.Y Acad. of Sci.
Paraneoplasic syndromes
Ann. of N.Y Acad. of Sci. 1974,230

6- ARNOLD,MERIAN,STHAL
Hypercorticisme paranéoplasique.Thymome malin
Strasbourg méd. 1963,20-2,97-105

7- AZZOPARDI J.D,WILLIAMS E.D.
Pathology of "non endocrine" tumors with Cushing's syndrome
Cancer 1968,22,274-86

8- BACH J.F.
The thymus as an endocrine gland
Rev. Europ. Etud. clin. biol. 1973,66,151-54

9- BARNES E.W.
Clinical syndrome associated with thymic disorders
Proc. R Soc. Med. Feb.1973,66,151-54

10- BATATA,MARTINI,HUVOS,AGUILAR,BEATTIE
Thymomas:clinicopathologic features,therapy and prognosis
Cancer 1974,34 n°2,389-96

11- BENSCH K.G,CORRIN B,PARIENTE R.,SPENCER H.
Oat cell carcinoma of the lung.Its origin and relationship to bronchial carcinoid
Cancer 1968,22,1163-72

12- BERGER G.
Le démembrement anatomo-pathologique actuel des carcinoïdes, histochimie et ultrastructure incluses
Rev. Med. 1975,30,2077-86

12 bis- BERNARDOU A.,DIEBOLD Y.
Thymome fuso-cellulaire associé à une érythroblastopénie,mégacaryocytopénie et une maladie des inclusions cytomégaliques.
Sem. Hôp. Fr. 1972,48 n°52,3443-49

13- BERTELSEN,MALMSTROM,HEERFORDT,PEDERSEN
Tumors of the thymic region.Symptomatology,diagnosis,treatment and prognosis.
Thorax 1975,30 n°1,19-25

14- BLACK
Enterochromaffin cell types and corresponding carcinoid tumors
Lab. Invest. 1968,19,473-86

15- BLENKINSOPP W.K.
Argentaffin granules and lung tumors
J. Path. Bact. 1966,91,615

16- BLOOM W.,FAWCETT D.W.
A textbook of histology ed.9
Philadelphia WB Saunders Co 1968,417-27

17- BUSSOLATI G.,VAN NOORDEN S.,BORDI C.
Calcitonin and ACTH producing cells in a case of medullary carcinoma of the thyroid
Virchous Arch. (Path. Anat.) 1973,357,145-61

17 bis- CARBIER J.
La myasthénie
J.B. Baillière Ed. Paris 1968

18- CARVALHEIRA,WELSCH,PEARSE
Cytochemical and ultrastructural observation on the argentaffin and argyrophil cells of the gastro-intestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide-secreting cells
Histochemie 1968,14,33-46

19- COHEN R.B.,TOLL G.,CASTELMAN B.
Bronchial adenomas in Cushing's syndrome.Their relation to thymomas and oat cell carcinoma associated with hyperadrenocorticism
Cancer 1960,13,812-17

20- 75ème congrès de l'Ass. fr. de chirurgie
Chirurgie du thymus
Année chir. fr. 1974,28 n°2,1-24

21- IIIème rapport présenté au XXXVIIème congrès fr. de méd.
Pathologie du thymus chez l'adulte
Masson édit. 1969

22- CROISIER,AZERARD,LUBETZKI
L'adénomatose polyendocrinienne (Sd de Wermer) A propos d'une observation personnelle;revue de la littérature.
Sem. Hôp. Paris 1971,494-525

23- CUTZ E.,CHAN W.,WONG V.,CONEN P.E.
Ultrastructure and fluorescence,histochemistry of endocrine cells (APUD type) in tracheal mucosa of human and various animal species
Cell.Tiss. Res. 1975,158,425-37

24- DAVIS R.B.,KENNEDY B.J.
Carcinoid syndrome associated with adrenal hyperplasia
Arch. Inter. Med. 1962,109,192-200

25- DAWSON M.A.
Thymoma associated with pancytopenia and Hashimoto's thyroidite
Am. J. Med. 1972,52,406

26- ENGEL,KAHANA
Cushing's syndrome with malignant corticotrophin producing tumor. Remission and relapse following subtotal adrenalectomy and tumor resection.
Am. J. Med. 1963,34,726

27- EVEN P.
Dosage de 5 OH indols dans carcinoïdes des bronches
Rev. fr. Et. Clin. Biol. 1955,935-51

27 bis- FEINSTEIN A.R.,GELFMAN N.A.,YESNER R.
Observer's variability in the histopathologic diagnosis of lung cancer
Am. Rev. Resp. Dis. 1970,101,671-84

27 ter- FEYRTER F.
Uber die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen
Mandrich,Vienna 1954

28- FELL,SPRAYREGEN,BECKER
Bilateral carcinoid tumors of the mediastinum
Ann. Thorac. Srg. 1966,2,429-34

29- GABRILOVE J.L.,NICOLIS G.L.,KIRSCHNER P.A.
Cushing's syndrome in association with carcinoid tumor
Ann. Surg. 1969,169,240-48

30- GAFNI,MICHAELI,HELLER
Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma
Report of 2 cases and review of the literature
New Eng. J. Med. 1960,263,536

30 bis- GELLHORN
Ectopic hormone production in cancer and its implication for basic research on abnormal growth
Adv. Intern. Med. 1969 15,299-316

31- GILBERT-DREYFUS G.,DELZANT G.,CHOMETTE C.
Paraneoplastic hypercorticism with melanoderma and asthenia of the Addison type and revealing cancer of thymus.
Ann. Med. Int. 1970,121,855

32- GOLDSTEIN G.,ALBOT,MAC KAY
An electron microscopic study of the human thymus:normal appearances and findings in myasthenia gravis and SED
J. Path. 1968,95,211-15

32 bis- GOOD R.A and coll.
The role of the thymus in immune process
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966,135,451-78

33- HAAS C.,ROSEY A.,CHOUBRAC P.
Carcinome du thymus et syndrome de SCHWARTZ-BARTTER
Nouv. Presse Méd. 1975,4,586

33 bis- HALL T.C.
The paraneoplastic syndromes
In. Clin. On. for Med. Students and physicians P. Rubin Ed
3rd edit. 1970,83-89

34- HALLWRIGHT,NORTH,REID
Pigmentation and Cushing's syndrome due to malignant tumor of the pancreas
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1964,24,496-500

35- HARRIS P.W.,EL-KATIB R.B.
Cushing's syndrome and myelolipomatosis with carcinoma of the thymus
Brit. J. Surg. 1968,55,472

36- HIROKAWA K.
Electron microscopic observation of the human thymus of the fetus and newborn
Acta. Patho. Jap. 1969,19,1-13

37- HOSCHING T.,KUKITA A.,SATO S.
Cells containing Birbeck granules in the human thymus
J. Electr. Microsc. 1970,19,41

37 bis-HUGUES J.P.,ANCALMO N.,LEONARD G.L.,OSCHNER J.L.
Carcinoid tumor of the thymus gland:report of a case
Thorax 1975,30,476

38- HWANG
Ultrastructure du thymus de rat
Laboratory Investigation 1974,31,473-87

39- IMURA,TANAKA,NAKAMURA
Studies on ectopic ACTH producing tumors:30 cases
Cancer 1975,n°5,1430-37

40- JACOBS,HUTTER,POOL,LEY
Begnin thymoma and selective erythroid aplasia of the bone marrow
Cancer 1959,12,47-57

41- JARETT,LACY.P.E.,KIPNIS
Characterization by I.F of on ACTH-like substance in non pitituitary tumors from patients with hypercorticism
J.Clin. Endocr. Metab. 1964,24,543

42- JOUANNEAU,MALAFOSSE
Tumeurs carcinoïdes du tube digestif
Masson 1971

43- KAMEYA,WATANABE
E.M. observations on human thymus and thymoma
Acta. Path. Jap. 1965,15,223-46

44- KAY S.,WILLSON M.A.
Ultrastructural studies of an ACTH secreting thymic tumor
Cancer 1970,26,445-52

45- KAY S.
Comparative ultrastructural studies of 3 thymic lesions
Arch. Path. 1970,90,416-22

46- KEPLER E.J.
Polyglandular dyscrasias involving abnormalities of sexual characteristics.Report of 3 cases.
Proc. Mayo. Clin. 1933,8,102

47- KOSS L.G.
Discussion of 3 cases:presence of cells with secretory granules in thymus
Acad. Path. St Louis 59th meeting March 1970

48- KRAIN
Association d'un pemphigus avec un thymome ou une autre néoplasie
Brit. J.Dermato. G.B 1974,90 n°4,397-405

49- KRISTOFFERSSON
Chromosome studies in a thymoma in vitro
Humangenetik Dtsch 1973,20 n°2,191-92

50- LAFORET E.G.,NORTON P.N.,SAMPSON R.J.
Disabling neuropathy associated with thymoma,reversal by excision
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. USA 1974,67 n°1,164-66

51- LARSSON L.I.,GRIMELIUS L.,SUNDLER F.
Mixed endocrine pancreatic tumors producing several peptide hormones
Amer. J. Path. 1975,29 ,2, 271-84

52- LATTES
Thymoma and other tumors of the thymus.An analysis of 107 cases
Cancer 1962,15,1224-60

53- LE BRIGAND H.,GUIDICELLI
Anémie aigüe révélatrice d'un thymome chez une myasthénique ancienne
Ann. Med. Int. 1973,124 n°11,841

53 bis- LE BRIGAND H.,GOULON R.,MERLIER M.
Etude critique du traitement de la myasthénie par la thymectomie.
Mem. Acad. Chir. 1967,93,644

54- LE DOUARIN N.
Morphogénèse et histogénèse,embryogénèse des crêtes neurales
Rapport DGRST

55- LEMON F.C.,FINE N.B.
ACTH-like activity in a thymoma associated with gonadal dysgenesis
J. Clin. Endocrin. 1966,26,1

56- LEVINE G.D.
Primary thymic seminoma.A neoplasm ultrastructurally similar to testicular seminoma and distinct from epithelial thymoma
Cancer USA 1973,31 n°3,729-41

56 bis- LEVINE G.D.,POLLIAK A.
The T-cell nature of the lymphocytes in 2 human epithelial thymomas: A comparative immunologic scanning and transmission electron microscopy study.
Clin. Immun. and Immunopathology 1975,4,199-208

57- LEVINE G.D.,BENSCH K.G.
Epithelial nature of spindle-cell thymoma
Cancer 1972,30,2,500-511

57 bis- LEVINE R.J.,METZ S.A.
A classification of ectopic hormone producing tumors
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1974,230,533-45

58- LEVASSEUR
Pathologie du thymus chez l'adulte
Concours méd. 1974,96 n°33,4788-4800

59- LEYTTON O.,TURNBULL H.M.,BRATTON
Primary cancer of the thymus with pluriglandular disturbance
J. Path. Bact 1931,34,635-660

60- LIDDLE G.W.
Mise en évidence dans les thymomes de l'ACTH par immunofluorescence
J. Clin. Endocr. 1960,20,1539

61- LIDDLE G.W.,GIVENS J.R.,NICHOLSON N.E.,ISLAND D.P.
ectopic ACTH syndrome
Cancer Res. 1965,25,1057

62- LOHRENZ F.N.,CUSTER G.S.
ACTH producing metastasis from carcinoma of the oesophage
Am. Inter. Med. 1965,62,1017-22

63- PEARSE A.G.E.
Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones and their relevance to thyroid and ultimobronchial C cells
Proc. roy. Soc.B 1968,170,71-80

64- LUTON J.P.,BRICAIRE H.
Les hypercorticismes paranéoplasiques;à propos de 5 observations
Sem. Hôp. Paris 1972,48,2,III

65- LUTON J.P.,GIRARD F.,BINOUX M.,BRICAIRE H.
Malignant thymoma with hypercorticism.Clinical and biological study,both pre and post operative.
Ann. Med. Int. 1970,121,61-74

66- MACADAM R.F.,VETTERS J.M.
Fine structure evidence for hormone secretion by a human thymic tumor
J. Clin. Path. 1969,22,407

67- MANES J.L.
Thymic carcinoid in familial multiple endocrine adenomatosis
Arch. Path. Apr: 1973,95,252-55

68- MATSUDA,MAEDA,MASAOKA
A case of carcinoid localized in the anterior mediastinum
Jap. J. Thorac. Surg. 1969,22,839-42

69- MEADOR C.K.,LIDDLE G.W.,ISLAND D.P.,LEUTSCHER J.A.
Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from non endocrine tissue.
J. Clin. Endocrin. 1962,22,693-703

70- MICIC R.,ARSENIJENIC M.
Cushing's syndrome caused by mediastinal tumor
Lancet 1963,2,436-38

71- MIURA K.,SASAKI C. ..coll.
Pituitary-adreno cortical studies in a patient with Cushing's syndrome induced by thymoma
J. Clin. Endocrin. 1967,27,631

72- MUSSINI-MONTPELLIER J. et coll.
Un cas de tumeur thymique avec hypercorticisme
Arch. Anat. Path. 1974,22,129-38

73- NELSON D.H.,MEAKIN J.W.,THORN G.W.
ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome
Ann. Intern. Med. 1960,52,560

74- NICKELS,FRANSSILA,HJELT
Thymoma and Hodgkin's disease of the thymus
Acta. Path. Microbiol. Scan. 1973,81 n°1,1-5

75- O'NEAL L.W.,KIPNIS D.M.,LACY P.E.,JARETT L.
Secretion of various endocrine substances by ACTH-secreting tumors:gastrin,MSH,NA,serotonine,PTH,HAD,glucagon.
Cancer 1968,21,1219-32

76- PAPIERNIK M.,NABARRA B.,BACH J.F.
Culture of thymic epithelium
Clin. exp. Immunol. 1975,19,281-87

77- PEARSE A.G.E.,EWEN S.W.,POLAK J.M.
The genesis of apudamyloid in endocrine polypeptide tumors.Histochemical distinction from immunamyloid.
Virchous Arch. Abt. B 1972,10,93-107

77 bis- PEARSE A.G.E.
Cell migration and the alimentary tract system:endocrine contributions of the neural crest to the gut and its derivatives
Digestion 1973,8,372-85

78- PEARSE A.G.E.
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD-series and embryologic,physiologic and pathologic implications of the concept.
J. Histochem. 1969,17,303-313

78 bis- PEARSE A.G.E.,POLAK J.M.
Endocrine tumors of neural crest origin:neurolophomas,apudomas and the APUD concept.
Med; Biol. 1974,52,1-15

79- PIMSTONE B.L. coll.
Studies in a case of Cushing's syndrome due to an ACTH-producing thymic tumor.
Am. J. Med. 1973,53,521-28

80- PINKEL D.
Ultrastruture of human fetal thymus
Am. J. Dis. Child. 1968,115,222-38

81- PRADALIER
Thymomes et syndrome de Cushing
Thèse Paris 1968 n°576

82- RIGGS,SPRAGUE
Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease
Arch. Intern. Med. 1961,108,841

83- ROSAI J.
Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatose
Cancer 1972,29,1075

84- ROSAI J.,HIGA E.
Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic related to carcinoid tumor.Clinicopathologic study of 8 cases.
Cancer 1972,29,4,1061

85- ROUJEAU J. (voir réf. 111)
Classification histologique des tumeurs du thymus
Rev. Tuberc. et Pneumol. 1967,31 n°2,113-27

85 bis- RUNDLE,SPARKS
Thymoma and dermatomyosite.A disease entity.
Arch. Path. 1963,75,276

86- SAEGESSER F.,ZOUPANOS G.
Thymomas,tumors of the thymic site,and the paraneoplastic immunological syndromes associated with them.
Akt. Probl. Chir. 1970,14,447-88

86 bis- SAMAAN N.A. coll.
Hyperparathyroidism and carcinoid tumor
Ann. Int. Med. 1975,82,205-7

87- SCHOLZ D.A.,BAHN R.C.
Thymic tumors associated with Cushing's syndrome.
Mayo. Clin. Proc. 1959,34,433-41

88- SMITH P.M.,PRUNTY T.G.
Successful treatment of Cushing's syndrome,secondary to an argentaffinome by bilateral adrenalectomy.
Proc. Roy. Soc. Med. 1965,58

89- SOGA J.,TAZAWA K.
Pathologic analysis of carcinoids,histologic reevaluation of 62 cases
Cancer 1971,28,990-98

90- SOUADJIAN J.V.,ENRIQUEZ P.,SILVERSTEIN M.,PEPIN J.M.
The spectrum of diseases associated with thymoma.Coincidence or syndrome?
Arch. Int. Med. USA 1974,134 n°2,374-

91- STIES
Tumeurs des thymus.
Betr. Klin. Chir. Deutsch. 1972,219 n°7,619-638

92- SWORN
Disseminated intravascular coagulation with thymoma associated Cushing's syndrome
Br. Med. J. 12th May 1973,2,343-44

92 bis- SZIJJ T.,CSAPO Z.,LASSLO F.A.,KOVACS K.
Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism
Cancer 1969,24,167-73

93- TAKIGAWA,HAYAKAWA
Thymoma with S.E.D.,red blood cell aplasia and herpes virus infection
Arch. Dermatol. USA 1974,110 n°1,99

94- TALERMAN,AMIGO
Thymoma associated with aregenerative and aplastic anemia in a 5 year old child.
Cancer 1968,21,1212-18

95- TANAKA,KIMURA,ITO
Mediastinal tumor of thymic origin and related to carcinoid tumor
Acta. Path. Jap. 1974,24 n°3,413-26

95 bis- TATEISHI R. coll.
Argyrophil cell carcinomas (apudomes)
Virch. Arch. Ant. Path. Anat. and Histol. 1974,366

96- TOKER C.
Thymoma.An ultrastructural study
Cancer 1968,21,1157-63

97- TIMPERLY W.R.,AHMED A.
Histochemistry of the thymus and a thymoma
Arch. Path. 1970,89,405-09

98- UPTON G.V.,AMATURDA T.T.
Evidence for the presence of tumor peptides with C.R.F. like activity in the ectopic ACTH syndrome.
N. Engl. J. Med. 1971,285,419-24

99- VANCE J.,STOLL R.,KITABCHI A.,BUCHANAN
Familial nesidioblastosis as the predominant manifestation of multiple endocrine adenomatosis.
Amer. J. Med. 1972,52,211

100- WARTER J.
Hypercorticisme et cancer thymique
La Presse Médicale 1965,73 n°31,1831-34

101- WEICHERT R.F.
The neural ectodermal origin of the peptide secreting endocrine glands.
Am. J. Med. 1970,49,232-41

102- WEISSBERG,GOLDBERG,PEARSON
Les thymomes
Ann. Thor. Surg. USA 1973,16 n°2,141-47

102 bis- WEINTRAUB B.D.,ROSEN S.W.
Ectopic production of human choriomic somatomammotropin by non-trophoblastic cancers.
J. Clin. Endocrin. Metab. 1971,32,94-101

103- WILLIAMS E.D.,MORALES A.M.,HORN R.C.
Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome
J. Clin. Path. 1968,21,129

104- WILLIAMS E.D.,SANDLER M.
The classification of carcinoid tumors
Lancet 1963,1,238-39

105- ZOUPANOS G.
Thymomes et syndromes associés.
Thèse Lausanne 1968 n°11

106- PEART W.S.,PORTE K.A. coll.
Carcinoid syndrome due to pancreatic-duct neoplasm secreting 5 OH tryptophan and 5 OH tryptamine
Lancet 1963,1,239

107- GOWENLOCK A.H. and coll.
Oat cell carcinoma of the bronchus secreting 5 OH tryptophan
Lancet 1964,1,304

108- FRIESEN S.,HERMRECK A.,MANTZ F.
Glucagon,gastrin and carcinoid tumors of the duodenum,pancreas and stomach:polypeptide "apudomas" of the foregut
Am. J. Surg. 1974,127,90-101

109- RENAULT P.
Classement et identification des tumeurs primitives du médiastin.
Revue du Praticien 1975,25,1549-60

110- POLAK,PEARSE A.E.G.,GRIMELIUS L.,BLOOM
Growth hormone release-inhibiting hormone (GH-RIH) in gastrointestinal and pancreatic D cells.
Lancet 1975, May 31st

111- ROUJEAU J.,GALIAN A.
Les aspects pseudo-thyroïdiens de certaines tumeurs du thymus
Arch. Anat. Path. 1963,11 n°2,102-7

Vu,le Président de Thèse

Monsieur le Professeur
J. ROUJEAU

Vu,le Doyen de la Faculté de
Médecine NECKER -Enfants Malades

H. JEROME

Vu,et Permis d'imprimer
Le Président de l'Université

J. FREZAL